

THESIS

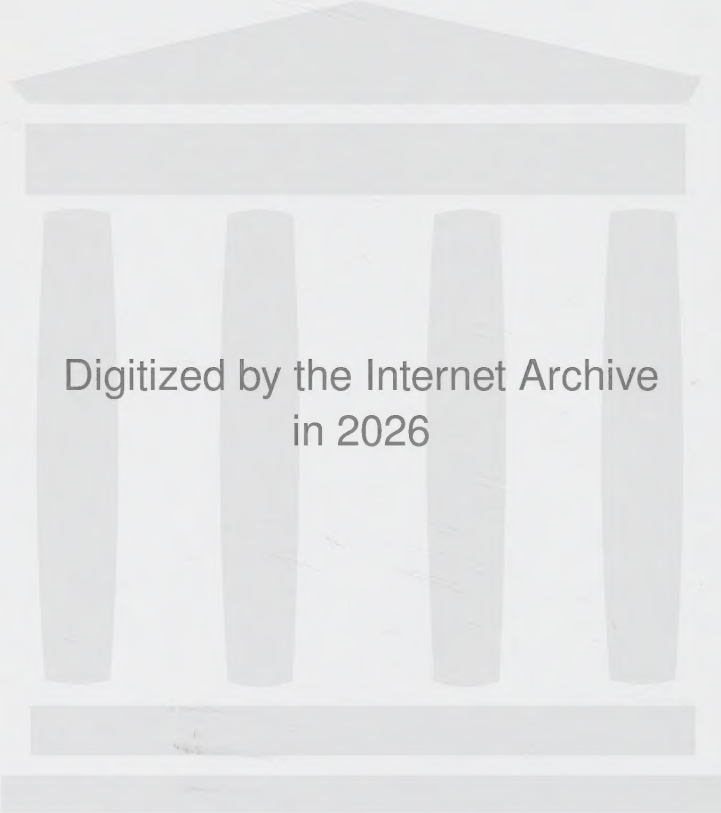
MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Untersuchungen über die Beeinflussung
der Glucoseresorption durch verschiedene
 H^+ -Ionenkonzentrationen, durch
2,4-Dinitrophenol und durch Monojodessigsäure

WALTER ERDLENBRUCH



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153516_0048

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DER GLUCOSERESORPTION
DURCH VERSCHIEDENE H^+ -IONENKONZENTRATIONEN, DURCH 2,4-DINI-
TROPHENOL UND DURCH MONOJODESSIGSÄURE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter E r d l e n b r u c h

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Mehnert

Coreferent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 8. März 1966

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. MATERIAL UND METHODIK	2
III. ERGEBNISSE	5
IV. DISKUSSION	20
1. Teil	
Besprechung des pH-Einflusses auf die Glucoseresorption	
2. Teil	
Besprechung des Einflusses von 2,4- Dinitrophenol und Monojodessigsäure auf die Glucoseresorption	
V. ZUSAMMENFASSUNG	28
VI. LITERATURVERZEICHNIS	29

I. EINLEITUNG

Die Entwicklung neuer Methoden ermöglichte es in den letzten Jahren, ältere Befunde über die intestinale Resorption zu überprüfen und zu verbessern. Besonders intensiv wurde die Resorption von Zuckern und Zuckeralkoholen untersucht. Um eine Aussage über den biochemischen Mechanismus der Resorption machen zu können, prüfte man von jeher den Einfluß verschiedener Hemmsubstanzen (2,4 Dinitrophenol, Phlorizin, Cetrimide, Monojodessigsäure) auf die Resorption. Im allgemeinen ergab sich, daß die Resorption der sogenannten aktiv transportierten Zucker gehemmt wurde, während der passive Transport anderer Substanzen uneinflußt blieb (1). Jedoch kann auch eine Substanz in geringer Konzentration steigernd und in höherer Konzentration hemmend auf die Resorption wirken, wie Nissim am Beispiel des Cetrimide-Einflusses auf die Glucoseresorption zeigen konnte (2). Phlorizin, ein anderer Hemmer des Glucosetransportes, wirkt steigernd auf die Fettresorption (3). Dieses Ergebnis konnte inzwischen von Pröls auch für die Resorption einzelner Fettsäuren bestätigt werden (4). Der Einfluß von 2,4 Dinitrophenol und Monojodessigsäure auf die Glucoseresorption wurde bisher wenig untersucht. Auch die Wirkung des pH erschien uns noch nicht genügend abgeklärt.

Aufgabe dieser Arbeit sollte sein, die Wirkung von 2,4 Dinitrophenol und Monojodessigsäure, sowie von unterschiedlichen pH-Werten auf die Glucoseresorption zu untersuchen. Förster und Mehnert konnten wahrscheinlich machen, daß der aktive Transport nur bei niedrigen Glucosekonzentrationen stattfindet (5). Auch Donnhofer hatte bereits 1935 gezeigt, daß Phlorizin nur bei niedrigen Glucosekonzentrationen hemmend wirkt, ein Ergebnis, daß von Manome und Kuniaki 1961 bestätigt wurde (6) (7). Wir wählten deshalb für die Prüfung der pH-Wirkung eine 1%ige Glucoselösung, während der Einfluß von 2,4 Dinitrophenol und Monojodessigsäure auf die Resorption bei verschiedenen Glucosekonzentrationen geprüft wurde.

II. M A T E R I A L U N D M E T H O D I K

Wir verwandten bei unseren Versuchen insgesamt 512 Albino-Ratten von 170 bis 220 g Gewicht, die mit einer aus Brot, Salatblättern und Fischmehl bestehenden Standardkost gefüttert worden waren. 24 Stunden vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere keine Nahrung mehr und wurden in Einzelkäfige gesetzt, deren Bodengitter eine Maschenweite von 1 cm haben. Dies sollte verhindern, daß sie ihren eigenen Kot fressen. Der Dünndarm war dann unter den Versuchen weitgehend kotfrei.

Der Dünndarm der lebenden Ratte wurde mit einer von Förster und Mehnert angegebenen Methode kontinuierlich durchströmt (9). Dadurch werden optimale Verhältnisse für die Prüfung der Resorptionskapazität erzielt (5). Eine weitere Verbesserung ergab sich durch die Anwendung der sogenannten Kollidonclearance (8). Dabei wird neben der zu untersuchenden Substanz, der Prüfsubstanz, eine zweite Substanz mitverabreicht, die Kontrollsubstanz, welche im Darm nicht resorbiert wird. Als Kontrollsubstanz ist das Kollidon hervorragend geeignet.

Präparation der Versuchstiere:

30 Minuten vor Versuchsbeginn wurden den Tieren 0,1 g/kg KG Urethan subcutan injiziert. Das bewirkte eine Basisnarkose, die dann durch Äther vertieft wurde. Anschließend laparotomierten wir die Tiere. In das Duodenum und in den untersten Teil des Dünndarms führten wir Sonden ein und befestigten sie. So wurde es möglich, unter Umgehung des Magens die Zuckerlösungen direkt in den Darm einzuleiten und diese mittels einer Pumpe kontinuierlich zu perfundieren. Die Perfusionsdauer betrug bei allen Versuchen 60 Minuten. Zur Prüfung der pH-Abhängigkeit der Resorption verwandten wir nur 1%ige Glucoselösungen, deren pH vor der Verabreichung mit dem pH-Meter genau eingestellt wurde. Zur Titration benutzten wir HCl und NaOH. Auch nach der Darmperfusion wurde der pH-Wert der Lösungen gemessen. Als Puffersubstanzen verwandten wir 0,9 % NaCl, 0,5 % Glycin und 1,28 % NaHCO_3 . Die Pufferlösungen waren damit blutisoton. Die gesamte Lösung war allerdings hyperosmolar, da der osmotische Druck der 1%igen Glucoselösung (ca. 1/18 molar) noch hinzuaddiert werden muß.

Die Wirkungen von 2,4 Dinitrophenol und Monojodessigsäure prüften wir an verschiedenen Glucosekonzentrationen: 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 10 %, 20 %, 40 %, 60 %, 80 %, 100 %.

10 %. Auch die Konzentration der Hemmsubstanzen variierten wir. Die Untersuchungslösung betrug in allen Fällen 60 ml und war vor Einleitung in den Darm der Ratten mittels eines Thermostaten auf Körpertemperatur gebracht worden.

Die Prüfsubstanz Glucose und die Kontrollsubstanz Kollidon wurden nach der Perfusion nach folgenden Methoden bestimmt:

1. Nachweis der Prüfsubstanz Glucose

Der Nachweis erfolgte nach der Glucoseoxydasemethode (Boehringer-Testverfahren). Dieser Fermentnachweis beruht auf der von der Glucoseoxydase katalysierten Oxydation der Glucose zu Glucuronsäure, wobei Wasserstoffperoxyd entsteht, das in Anwesenheit von Peroxydase o-Dianisidinhydrochlorid zu einem rotbraunen Farbstoff oxydiert (10). Die Konzentration dieses Farbstoffes, der bei 436 m μ im Fotometer Eppendorf gemessen wird, erlaubt eine quantitative Bestimmung der Glucose. Zum Test werden 0,5 ml mit Perchlorsäure enteiweißte Untersuchungsflüssigkeit auf 10 ml Glucosereagenz verwendet.

2. Nachweis der Kontrollsubstanz Kollidon, modifiziert nach Schubert (11)

Zwei ml Darminhalt werden mit Aqua destillata auf 25 ml aufgefüllt. Davon werden 3 ml zur Ausfällung des Eiweißes mit 10%iger Kupfersulfatlösung versetzt und im siedenden Wasserbad 5 Minuten erhitzt. Nach Abkühlung wird das Kupfersulfat durch kräftiges Schütteln mit 1 ml 10,6%iger Kaliumferrocyanid-Lösung ausgefällt. Nach dem Zentrifugieren werden 1 ml des Überstandes mit 5 ml Jod-Jodkalilösung versetzt (0,08 mol KJ : 0,01 mol Jod-Sublimat). Bei Anwesenheit von Kollidon kommt es zu einer Komplexbildung. Diese Komplexverbindung fällt mit 5 ml 10%iger Salzsäure aus, wird zentrifugiert und der Überstand abgossen. Der Niederschlag ist in 25 ml Methylalkohol gut lösbar. Je nach Kollidonkonzentration ergeben sich verschiedene Farbintensitäten, die am Fotometer Eppendorf bei 436 m μ abgelesen werden. Diese Wellenlänge erwies sich, obwohl sie am Rande des bei 358 m μ bestehenden Maximums liegt, als die günstigste, da sie den Vorteil eines größeren Meßbereiches mit sich bringt. Es muß sofort abgelesen werden, da die Farbintensität des Kollidon-Jodkomplexes bei längerem Stehen abfällt. Die so erhaltenen Werte werden mit einer Eichkurve verglichen.

Bei folgenden H^+ -Ionenkonzentrationen und Puffern wurde der Darm im Anschluß an die Perfusion histologisch untersucht:

- 1%ige Glucoselösung bei pH 7 ohne Pufferzusatz
- 1%ige Glucoselösung bei pH 11 ohne Pufferzusatz
- 1%ige Glucoselösung bei pH 11 unter Zusatz von $NaHCO_3$
- 1%ige Glucoselösung bei pH 10 unter Zusatz von $NaHCO_3$
- 1%ige Glucoselösung bei pH 3 unter Zusatz von Glycin
- 1%ige Glucoselösung bei pH 2 unter Zusatz von Glycin

Fixierung erfolgte in 10%igem Formaldehyd, anschließend wurde in Paraffin eingebettet und die Mikrotomschnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind aus den folgenden 9 Tabellen und 8 Abbildungen zu ersehen.

Folgende Abkürzungen gelten für die nachstehenden Tabellen:

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

$s_{\bar{x}}$ = Streuung

n = Anzahl der bei den einzelnen
Versuchsreihen verwendeten
Ratten

TABELLE I a

Der Einfluß verschiedener pH-Werte auf die Glucoseresorption des perfundierten
Dünndarms der Ratte

Perfusions- lösung (1 % Glucose)	n	End- pH	Durchschnitt- liches Gewicht d. Ratten in g	Resorption in mg	s $\bar{x}$ mg	Resorption in %	s $\bar{x}$ %	Resorptions- hemmung in %	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in ml	Glucose Endkonzen- tration	Blutglucose Endwerte in mg %
pH 1 H ₂ O	6	1,8	228,3	64,26	4,932	10,71	0,822	70,25	62,67	0,86	107
pH 1 Glycin	6	1,7	183,3	75,0	5,1	12,5	0,85	65,28	62,45	0,84	92
pH 1 NaHCO ₃	4	2,1	233	109,5	1,91	18,25	0,318	49,31	61,46	0,8	131
pH 1 NaCl	6	2,5	216,6	92,28	8,13	15,38	1,355	57,61	66,14	0,77	145
pH 1,5 H ₂ O	6	3,2	219,1	96,9	4,59	16,25	0,765	54,87	58,29	0,86	190
pH 2 H ₂ O	6	6,5	213,3	142,26	11,88	23,71	1,98	34,14	43,69	1,1	246
pH 2 Glycin	6	2,7	209,1	116,4	3,99	19,4	0,666	46,11	62,52	0,81	203
pH 2 NaHCO ₃	8	6,1	208,75	256,8	22,26	42,8	3,71	+ 18,9	58,42	0,60	269
pH 2 NaCl	6	5,9	197,5	151,1	13,45	25,18	2,242	30,1	62,58	0,72	244
pH 3 Glycin	11	4,3	206,3	218,7	14,4	36,45	2,4	+ 1,3	61,11	0,68	327
pH 4 Glycin	12	6,9	183,7	262,2	20,1	42,7	3,35	+ 18,61	56,8	0,60	272

TABELLE I b

Der Einfluß verschiedener pH-Werte auf die Glucoseresorption des perfundierten
Dünndarms der Ratte

Perfusions- lösung (1 % Glucose)	n	End- pH	Durchschnitt- liches Gewicht d. Ratten in g	Resorption in mg	$\bar{s}\bar{x}$ mg	Resorption in %	$\bar{s}\bar{x}$ %	Resorptions- hemmung in %	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in ml	Glucose Endkonzen- tration	Blutglucose Endwerte in mg %
pH 4 NaHCO ₃	6	6,9	180,8	213,6	28,8	35,6	4,8	1,1	56,6	0,68	206
pH 7 H ₂ O	20	-	-	217,7	9,75	36,3	1,63	-	37,2	1,03	-
pH 7 Glycin	5	6,7	187,0	289,2	7,51	38,2	1,25	+ 6,1	57,54	0,65	300
pH 7 NaHCO ₃	5	8,5	178,0	234,6	24,57	39,1	4,1	+ 8,6	55,9	0,65	227
pH 7 NaCl	6	-	-	259,6	22,42	43,3	3,75	+ 20,2	56,7	0,60	-
pH 9 NaHCO ₃	12	8,7	204,6	260,76	16,68	43,46	2,778	+ 20,72	54,0	0,63	319
pH 10 H ₂ O	16	6,9	189,4	181,62	16,38	30,27	2,73	15,92	40,64	1,03	309
pH 10 NaHCO ₃	4	9,6	217,5	181,74	20,64	30,29	3,44	15,86	64,68	0,65	279
pH 11 H ₂ O	12	7,6	197,1	201,6	13,97	33,6	2,328	6,67	39,38	0,98	304
pH 11 NaHCO ₃	6	10,2	225,0	113,1	8,53	18,85	1,42	47,64	64,8	0,75	168
pH 12 H ₂ O	6	9,5	190,0	128,88	13,38	21,5	2,23	40,28	54,0	0,87	292
pH 12 NaCl	6	9,3	229,1	169,8	12,42	28,3	2,07	21,4	61,98	0,69	292

Der Einfluß von 0,01 % 2,4 Dinitrophenol auf die Glucoseresorption des
perfundierten Dünndarms der Ratte

Perfusions- lösung	n	End- pH	Durchschnitt- liches Gewicht d. Ratten in g	Resorption in mg	s $\bar{x}$ mg	Resorption in %	s $\bar{x}$ %	Resorptions- hemmung in %	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in ml	Glucose Endkonzen- tration	Blutglucose Endwerte in mg %
0,1 % Glucose	6	7	193,3	33,72	3,09	56,2	5,15	+ 12,4	43,14	0,0648	175
0,5 % Glucose	24	7	202,7	122,4	8,34	40,8	2,78	7,18	40,9	0,424	271
1,0 % Glucose	24	7	201,2	201,0	11,77	33,5	1,96	7,01	39,35	1,019	349,5
5,0 % Glucose	18	7	192,7	369,0	24,36	12,3	0,812	5,15	57,4	4,5	525

Der Einfluß von 0,1%iger Monojodessigsäure auf die Glucoseresorption des
perfundierten Dünndarms der Ratte

Perfusions- lösung	n	End- pH	Durchschnitt- liches Gewicht d. Ratten in g	Resorption in mg	$\bar{s}_x$ mg	Resorption in %	$\bar{s}_x$ %	Resorptions- hemmung in %	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in ml	Glucose Endkonzen- tration	Blutglucose Endwerte in mg %
0,1 % Glucose	11	7	187,3	11,4	0,797	19,0	1,328	62,0	54,71	0,089	91
0,5 % Glucose	12	-	216,7	68,7	5,04	22,9	1,68	47,95	48,46	0,476	487
1,0 % Glucose	18	7	197,2	106,38	5,298	17,73	0,883	50,75	52,52	0,944	151
2,5 % Glucose	12	7	177,5	229,5	11,75	15,3	0,783	19,05	54,6	2,32	255
5,0 % Glucose	12	7	200,8	324,0	23,13	10,8	0,771	21,66	61,1	4,37	343
10,0 % Glucose	6	7	195,8	592,8	58,68	9,88	0,978	1,2	67,22	8,05	488

TABELLE IV

Der Einfluß von 0,01%iger Monojodessigsäure auf die Glucoseresorption des perfundierten Dünndarms der Ratte

Perfusions- lösung	n	End- pH	Durchschnitt- liches Gewicht d. Ratten in g	Resorption in mg	$\bar{s}x$ mg	Resorption in %	$\bar{s}x$ %	Resorptions- hemmung in %	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in ml	Glucose Endkonzen- tration	Blutglucose Endwerte in mg %
0,1 % Glucose	6	7	176,6	16,68	1,225	27,8	2,042	44,4	50,52	0,086	128
1,0 % Glucose	12	7	210,0	147,0	14,76	24,5	2,46	31,95	47,6	0,96	301
2,5 % Glucose	6	7	191,7	277,5	26,43	18,5	1,762	2,1	46,92	2,608	474
5,0 % Glucose	6	7	189,2	459,0	33,54	15,3	1,118	+ 9,3	58,52	4,34	435

TABELLE V

- 11 -

Der Einfluß von 0,001%iger Monojodessigsäure auf die Glucoseresorption des perfundierten Dünndarms der Ratte

Perfusions- lösung	n	End- pH	Durchschnitt- liches Gewicht d. Ratten in g	Resorption in mg	$\bar{s}\bar{x}$ mg	Resorption in %	$\bar{s}\bar{x}$ %	Resorptions- hemmung in %	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in ml	Glucose Endkonzen- tration	Blutglucose Endwerte in mg %
0,1 % Glucose	8	7	180,0	35,2	2,016	58,66	3,36	+ 17,3	43,75	0,056	170
1,0 % Glucose	6	7	178,3	205,2	17,23	34,2	2,872	5,0	36,78	1,077	349

Der Einfluß von 0,5%iger Monojodessigsäure auf die Glucoseresorption des perfundierten Dünndarms der Ratte

1,0 % Glucose ^{+) 6}	7	195,4	20,1	-	3,35	-	90,7	58,83	0,987	-
1,0 % Glucose ^{+) 6}	7	195	77,1	-	12,85	-	64,3	53,44	0,979	-

^{+) Die Tiere verstarben nach etwa 30minütiger Perfusion.}

TABELLE VI

- 12 -

Der Einfluß von 0,1%iger Monojodessigsäure auf die Glucoseresorption
des perfundierten Dünndarms der Ratte unter Zusatz von Puffern

Perfusions- lösung	n	End- pH	Durchschnitt- liches Gewicht d. Ratten in g	Resorption in mg	$\bar{s}$ mg	Resorption in %	$\bar{s}$ %	Resorptions- hemmung in %	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in ml	Glucose- Endkonzen- tration	Blutglucose Endwerte in mg %
1,0 % Glucose 0,9 % NaCl pH 7	6	6,4	192,2	135,0	11,76	22,5	1,96	37,5	61,39	0,758	321
1,0 % Glucose 0,9 % NaCl pH 3,5	6	-	211,7	126,6	10,53	21,1	1,755	41,4	58,77	0,81	238
1,0 % Glucose 1,28 % NaHCO ₃ pH 7	6	8	177,5	114,0	12,45	19,0	2,075	47,2	58,76	0,88	260
1,0 % Glucose 1,28 % NaHCO ₃ pH 4,5	6	6,4	195,0	125,4	9,912	20,9	1,652	41,95	63,94	0,74	270
1,0 % Glucose 1,28 % NaHCO ₃ pH 9	12	9	185,0	114,0	4,62	19,0	0,77	47,23	63,39	0,77	331

TABELLE VII

- 13 -

Der Einfluß von 0,1%iger Monojodessigsäure auf die Glucoseresorption
des perfundierten Dünndarms der Ratte unter Zusatz von Puffern

Perfusions- lösung	n	End- pH	Durchschnitt- liches Gewicht d. Ratten in g	Resorption in mg	$\bar{s}_x$ mg	Resorption in %	$\bar{s}_x$ %	Resorptions- hemmung in %	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in ml	Glucose Endkonzen- tration	Blutglucose Endwerte in mg %
2,5 % Glucose 0,9 % NaCl pH 7	6	6,7	198,3	256,5	28,72	17,1	1,915	9,5	61,58	2,04	312
2,5 % Glucose 0,9 % NaCl pH 3,5	6	5	202,5	286,5	44,03	19,1	2,935	+ 1,1	59,74	1,99	281
2,5 % Glucose 1,28 % NaHCO_3 pH 7	6	7,7	207,5	297,0	30,35	19,8	2,023	+ 4,8	62,11	1,94	357
2,5 % Glucose 1,28 % NaHCO_3 pH 9	9	9	186,7	189,0	25,95	12,6	1,73	33,3	64,52	2,03	328

TABELLE VIII

Kontrolltiere: Die Resorption 0,1-, 0,5-, 1-, 2,5-, 5-, und 10%iger Glucose-
lösung aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte

Perfusions- lösung	n	Resorption in mg	$\bar{x}$ mg	Resorption in %	$\bar{s}$ %	Wiederverhaltene Flüssig- keitsmenge in ml	Glucose Endkonzentration
0,1 % Glucose	6	31,3	3,94	52,1	6,57	38,7	0,074
0,5 % Glucose	11	135,9	7,99	45,3	2,66	41,0	0,40
1,0 % Glucose	20	217,7	9,75	36,3	1,63	37,2	1,03
2,5 % Glucose	7	284,1	22,9	18,9	1,53	46,2	2,63
5,0 % Glucose	13	392,1	32,43	13,07	1,08	52,8	4,98
10,0 % Glucose	12	597,0	46,86	9,95	0,78	69,1	7,8

Der Einfluss verschiedener pH-Werte auf die Glucoseresorption des perfundierten
Dünndarms der Ratte.

(Perfusionsdauer: 60 Min., Perfusionslösung: 60 ml)

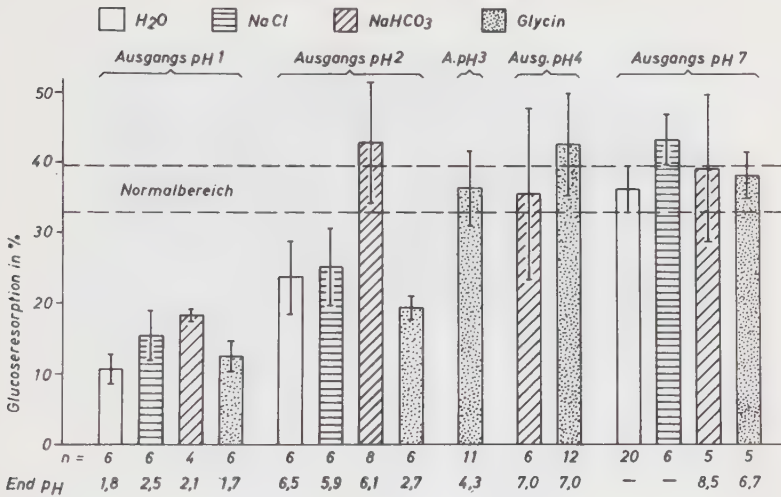


Abbildung 1 a

Der Einfluss verschiedener pH-Werte auf die Glucoseresorption
des perfundierten Dünndarms der Ratte.

(Perfusionsdauer: 60 Min., Perfusionslösung: 60 ml)

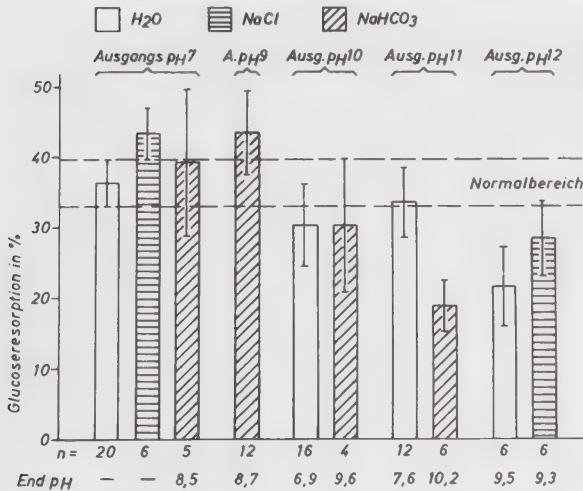


Abbildung 1 b

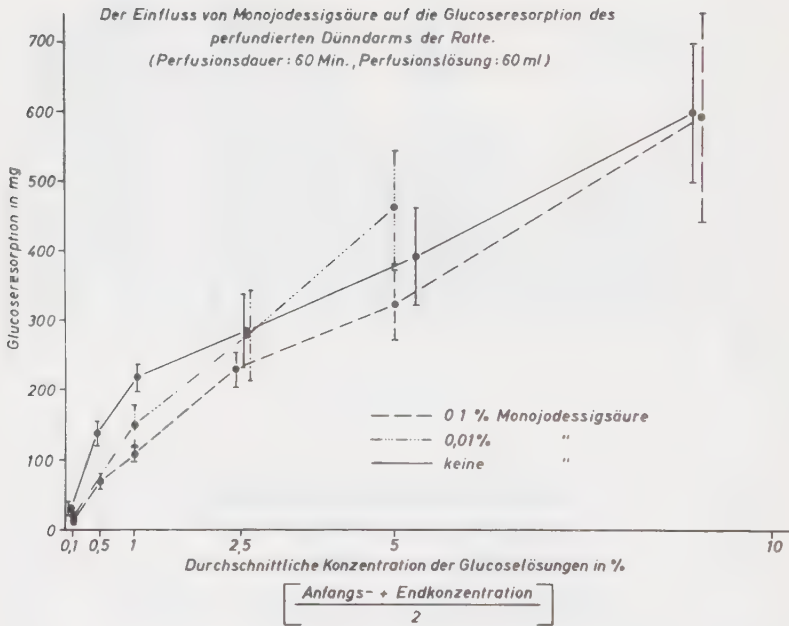


Abbildung 2

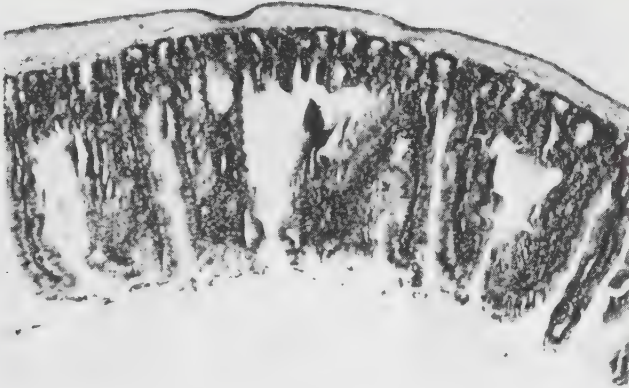


Abb. 3. Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 60minutiger
Perfusion mit 1%iger Glucoselösung
pH = 7

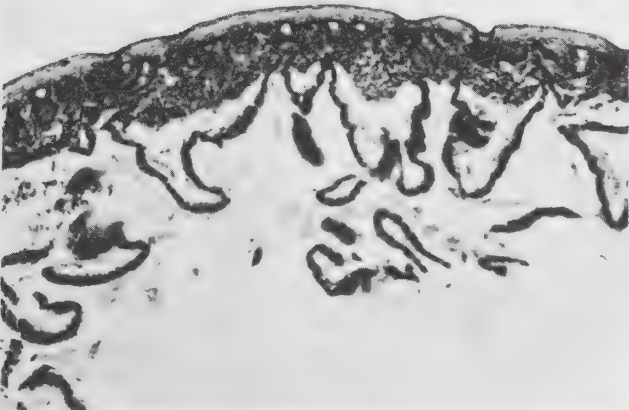


Abb. 4. Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 60minutiger
Perfusion mit 1%iger Glucoselösung unter Zusatz
von Glycinpuffer
pH = 2

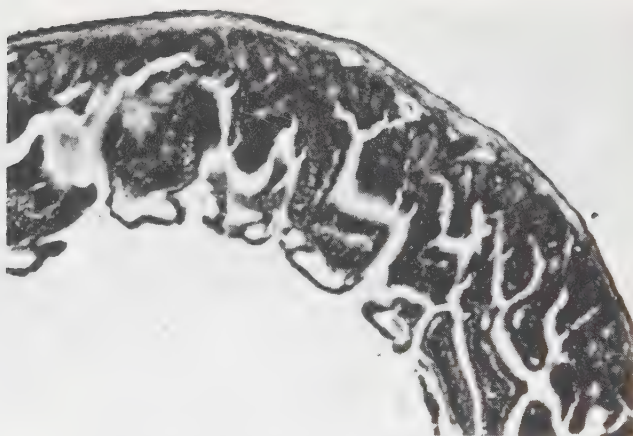


Abb. 5. Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 60minutiger
Perfusion mit 1%iger Glucoselösung unter Zusatz
von Glycinpuffer
pH = 3

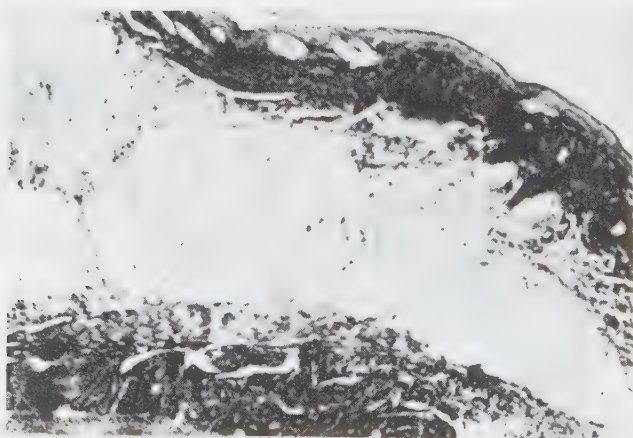


Abb. 6. Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 60minutiger
Perfusion mit 1%iger Glucoselösung unter Zusatz
Bicarbonatpuffer
pH = 11

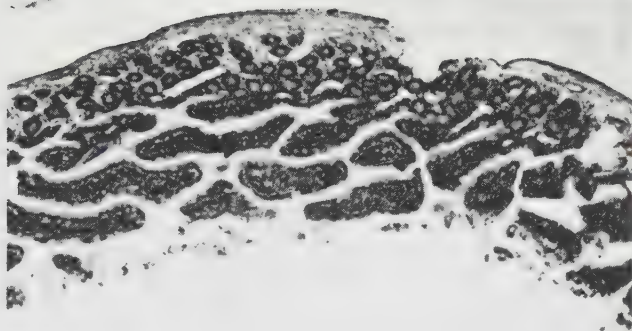


Abb. 7. Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 60minutiger
Perfusion mit 1%iger Glucoselösung ohne Zusatz
von Puffer
pH = 11

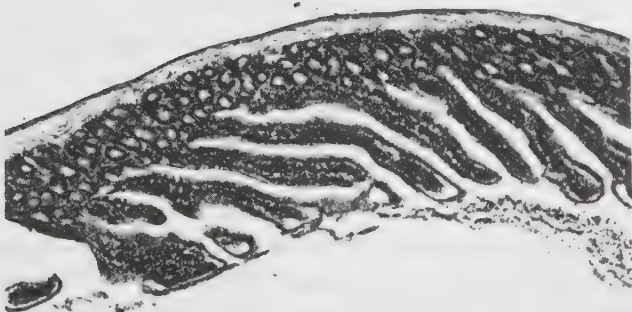


Abb. 8. Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 60minutiger
Perfusion mit 1%iger Glucoselösung unter Zusatz
von Bicarbonatpuffer
pH = 10

IV. DISKUSSION

1. Teil: Einfluß der H^+ -Ionenkonzentration

Der Einfluß des pH-Wertes auf die Resorption von Lösungen im Darmlumen war verhältnismäßig selten Gegenstand von Untersuchungen. Dies ist überraschend, wenn man bedenkt, daß unter bestimmten Bedingungen auch physiologisch verschiedene pH-Bereiche im Darmlumen auftreten können. Es war demnach von Interesse zu prüfen, ob pH-Veränderungen einen Einfluß auf die Resorption ausüben können. Gellhorn und Moldavsky fanden am lebenden Frosch unter extremen Bedingungen eine Steigerung der Resorption von Glucose bei Abweichung des pH entweder in saures oder alkalisches Milieu (12). Ponz und Laralde konnten dagegen bei der Ratte mit einer der Verzar'schen Methode ähnlichen Technik diese Ergebnisse nicht bestätigen (13). Sie fanden ein Resorptionsoptimum bei pH 6,5 - 7,5. Außerhalb dieses Bereiches kam es zu einer Hemmung der Resorption. Groen führte Untersuchungen am Menschen mit einer Ballonsonde durch (14). Er gab die Lösungen in den Dünndarm und maß die Resorption an der Differenz zu den nach einer halben Stunde wiedergewonnenen Glucosemengen. Goldenberg und Cummins untersuchten die Resorption in ihrer Abhängigkeit vom pH ebenfalls am Menschen (15). Sie bedienten sich der von Nikolsen und Chennock angegebenen Methode. Der Darm wird mit einer dreilumigen Sonde intubiert. Durch das eine Lumen wird die Prüfsubstanz-Lösung mit einer Geschwindigkeit von 10 ml/min in den Dünndarm eingegeben, um eine Magenentleerung nachzuahmen. Der nicht resorbierte Rest wird 45 cm unterhalb durch das zweite Lumen abgesaugt. Das Weiterströmen der Flüssigkeit nach distal wird durch Darmlumenverschluß mit einem aufgeblasenen Ballon verhindert (drittes Lumen). Die Autoren verglichen die Ergebnisse, welche sie mit Pufferlösungen verschiedener H^+ -Ionenkonzentrationen erhalten hatten, mit der Resorption bei neutralem pH. Sie fanden, daß saure pH-Werte zu einer Resorptionshemmung, basische dagegen zu einer Resorptionssteigerung führten. Alle diese Autoren beschrieben eine rasche pH-Änderung der intraluminären Lösung. Goldenberg und Cummins deuteten diesen Befund als eine Folge veränderter Elektrolyt-Konzentrationen (15).

Bei unserer Versuchsanordnung wurde der pH-Einfluß bei kontinuierlicher Perfusion geprüft. Wir wählten die Flüssigkeitsmenge von 60 ml in der Stunde (= 30 % des Körpergewichtes der Ratte) so hoch, daß pH-Änderungen nicht zu schnell eintreten konnten. So konnte sich die eingestellte H^+ -Ionenkonzentration auch noch im unteren Dünndarmabschnitt auswirken. Trotzdem fanden auch wir eine sehr schnelle Einstellung des pH auf neutrale oder fast neutrale Werte (Tabellen I a und I b und Abbildung 1). Saure Lösungen werden leichter auf neutrale pH-Werte eingestellt als basische. So kann eine Lösung ohne Pufferzusatz von pH 2 auf etwa pH 6,5, die gleiche Lösung von pH 12 dagegen nur auf pH 9,5 neutralisiert werden. Eine Lösung von pH 1 jedoch kann nicht mehr neutralisiert werden. Das stark saure Milieu bleibt mit pH 1,8 erhalten (Tabelle I a). Als Puffer wählten wir Glycin, dessen optimale Puffereigenschaften im sauren Bereich zwischen pH 1,2 - 3,6 und $NaHCO_3$, bei dem der optimale Bereich zwischen pH 9,2 - 10,7 liegt. $NaCl$ -Lösung hat ebenfalls gewisse puffernde Eigenschaften, die sich über den gesamten pH-Bereich erstrecken. Es ist aus der Tabelle I a ersichtlich, daß die pH-Änderungen bei Zusatz von Glycinpuffer bei pH 1 und pH 2 nur gering sind. Auch die pH-Änderungen bei Verwendung von $NaHCO_3$ -Puffer sind bei pH 9 - pH 11 nicht sehr groß (Tabelle I b). Es ist aber doch überraschend, daß auch extrem basische pH-Werte noch in Richtung auf den Neutralpunkt verschoben werden können. Dieser Befund läßt vermuten, daß das Darmsekret unter bestimmten Bedingungen auch saure Eigenschaften haben kann.

Saure Lösungen scheinen den Darm weniger zu schädigen als basische. Eine Prüfung bei pH 12 erwies sich als sehr schwierig, da der Darminhalt sich nach kurzer Zeit in eine gallertige Masse verwandelte, und der Darm bereits makroskopisch pathologisch verändert war. Bei Glycinpufferlösungen von pH 2 ließ sich makroskopisch kein pathologischer Befund erheben. Bei Perfusion des Dünndarms mit Lösungen des gleichen Puffers von pH 1 zeigte sich allerdings, daß der schädigende Einfluß dieser Lösungen auf den Gesamtorganismus der Tiere sehr stark war, denn 3 von 6 Tieren starben kurz vor Beendigung der Perfusion. Histologisch ließen sich auch im sauren Bereich Schädigungen des Darmepithels feststellen.

Besprechung der histologischen Präparate:

Perfusion 1%iger Glucoselösung von pH 7, also einer hypotonischen Lösung, führte zu keinen Veränderungen des Darmepithels (Abbildung 3). Im Vergleich dazu waren im sauren Bereich nur bei pH 2 unter Zusatz von Glycinpuffer stärkere Zerstörungen nachzuweisen. Der Darm schien insgesamt erweitert, die Zotten waren weitgehend zerstört und Epithelreste nur noch teilweise vorhanden. Auch die Tunica propria ließ sich nicht mehr erkennen. Die Krypten waren erhalten, ihr Epithel jedoch so verwaschen, daß keine Zellgrenzen mehr zu erkennen waren (Abbildung 4).

Bei pH 3 unter Zusatz von Glycinpuffer ließen sich keine Veränderungen mehr an Zotten und Krypten nachweisen. Der Darm schien nur insgesamt etwas erweitert (Abbildung 5). Auch bei pH 1 unter Bicarbonatzusatz waren Zotten und Krypten erhalten. Das Epithel schien etwas gequollen. Die Zellgrenzen waren aber sowohl im Zotten-, wie im Kryptenepithel gut sichtbar. Die Tunica propria war etwas retrahiert. Im basischen Bereich bei pH 12 unter Zusatz von Bicarbonatpuffer war die Schleimhaut des Dünndarms so stark geschädigt, daß kein Epithel mehr zu sehen war. Man sah nur noch netzig-wabige Strukturen, in die eosinophile Massen eingeschlossen waren.

Auch bei pH 11 unter Bicarbonatzusatz war das Epithel in Auflösung begriffen. Zotten ließen sich nicht mehr nachweisen, die Krypten waren stark verändert (Abbildung 6).

Im Gegensatz hierzu war die Schleimhaut bei pH 11 ohne Pufferzusatz intakt, das Zotten- und Kryptenepithel gut erhalten. Nur an den Zottenspitzen fehlte teilweise das Epithel (Abbildung 7).

Ein ähnliches Bild fanden wir bei pH 10 und pH 9 unter Zusatz von Bicarbonatpuffer. Im Vergleich mit den Kontrollen scheint nur die Struktur etwas verwaschen (Abbildung 8).

Nach den histologischen Befunden ist also eine stärkere Epithelschädigung im sauren Bereich nur bei den geprüften extremen pH-Werten vorhanden. Zusätzlich muß die Lösung auch im sauren Bereich gut abgepuffert sein, da sonst durch Darmsekrete eine rasche Neutralisation stattfindet und somit keine stärkere Schädigung gesetzt wird. Glycinpuffer z. B.

hat sein Pufferungsoptimum im sauren Bereich (zwischen pH 1,2 - pH 3,6) und ist deshalb im sauren Milieu wesentlich besser wirksam als Bicarbonatpuffer, dessen Optimum zwischen pH 9,2 und pH 10,7 liegt. Dementsprechend sind die histologischen Veränderungen am Darmepithel bei Perfusion mit Bicarbonatpufferlösung von pH 1 wesentlich geringer als bei Perfusion mit Glycinpufferlösung von pH 2.

Analoge Verhältnisse liegen im basischen Bereich vor, wobei jedoch zu beachten ist, daß das Darmsekret nur schwach saure Eigenschaften besitzt und daher eine basische Lösung nicht so rasch neutralisiert wird wie eine saure Lösung.

Im allgemeinen gehen die histologischen Veränderungen der Resorptionshemmung parallel, d. h. je ausgeprägter die histologischen Veränderungen sind, desto stärker ist auch die Resorption eingeschränkt. Es ist jedoch bemerkenswert, daß im basischen Bereich bei Perfusion mit Bicarbonatpuffer und einem pH von 11 die Schleimhaut fast völlig zerstört ist, die Resorption aber trotzdem noch über 50 % der Norm beträgt. Dagegen sind die histologischen Veränderungen nach Perfusion mit Bicarbonatpuffer von pH 1 wesentlich schwächer, während die Resorption stärker gehemmt ist (etwa 50 %).

Im Gegensatz zu Ponz und Balasch konnten wir feststellen, daß die Pufferlösungen auch bei pH 7 die Glucoseresorption steigerten (16). Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen von Förster und Mehnert überein, die diese Wirkung dem osmotischen Druck der Lösungen zuschreiben (5). Crane und Csaky dagegen glauben an einen spezifischen Einfluß des Na-Ions auf die aktiven Transportvorgänge (17) (18). Im Verhältnis zur Resorption am Neutralpunkt deutet sich bei leichten Veränderungen nach der basischen oder der sauren Seite eine Steigerung der Resorption an. Diese Befunde sind jedoch nicht so ausgeprägt, wie sie früher von Groen beschrieben wurden. Auch die Ergebnisse von Goldenberg und Cummins, wonach im sauren Bereich eine Resorptionshemmung zustande kommt und im basischen Bereich eine Steigerung stattfindet, lassen sich nicht bestätigen.

Bei unseren Versuchen zeigte sich in einem breiten Bereich von pH 3 bis pH 9,5 in der Ausgangslösung keine statistisch sichere Veränderung der Resorption. Auch der Zusatz von Pufferlösungen änderte daran nichts.

Außerhalb dieses Bereiches kam es zu einer signifikanten Hemmung der Glucoseresorption. Die Resorptionshemmung beträgt im extrem sauren Bereich 40 - 70 %. Extrem basische pH-Werte konnten nicht erreicht werden, da der Darm schwere pathologische Veränderungen erlitt, die eine Prüfung unmöglich machten. Die histologischen Veränderungen im basischen Bereich sind stärker als die im sauren Bereich. Die Resorption im sauren Milieu dagegen ist stärker gehemmt, obwohl die histologisch nachweisbare Schädigung schwächer ist. Trotzdem muß eine starke Allgemeinschädigung der Tiere vorliegen, da mehrere Tiere, die mit Lösungen von pH 1 perfundiert wurden, gegen Ende der Perfusion starben.

Ponz und Larralde hatten mit einer anderen Methode, allerdings unter Verwendung anderer Puffer und einer anderen Glucosekonzentration (5,4 %), eine wesentlich stärkere pH-Abhängigkeit der Resorption auch bei geringen Abweichungen vom Neutralpunkt feststellen können (13). Bei pH 8 fanden sie bereits eine Hemmung der Resorption um 20 %, während wir bei pH 9 noch keinerlei Differenz gegenüber den Kontrolltieren feststellten. Auch bei pH 5 betrug die Hemmung knapp 20 %, während wir bei Verwendung von Glycinpuffer bei pH 4 eine leichte Steigerung und bei pH 3 eine unveränderte Glucoseresorption fanden.

Insgesamt ergab sich bei unserer Versuchsanordnung, daß bei extremen pH-Werten eine Resorptionshemmung eintrat, gleichgültig ob der pH-Wert in das saure oder basische Milieu verschoben war. Die Hemmung im sauren Bereich war der im basischen vergleichbar, da der saure pH leichter neutralisiert werden kann. Die Einstellung der H^+ -Ionenkonzentration auf etwa neutrale Werte erfolgte auch bei Pufferzusatz relativ rasch, wenn nicht extreme Ausgangswerte vorlagen.

2. Teil: Einfluß von 2,4 Dinitrophenol und Monojodessigsäure

Die Prüfung der Glucoseresorption durch Hemmsubstanzen am lebenden Tier ist immer mit Schwierigkeiten verbunden. Alle diese Substanzen bewirken nämlich gleichzeitig auch Veränderungen im Glucose-Stoffwechsel bei Konzentrationen, die meist in der gleichen Größenordnung liegen wie die Hemmwirkung auf die Resorption. Deshalb war es günstig, die Hemmwirkung auf verschiedene Glucosekonzentrationen zu prüfen, um abgrenzen zu können,

ob eine allgemeine Membranwirkung oder eine Wirkung auf den Stoffwechsel und den aktiven Transport vorlag.

Die von uns untersuchten Substanzen 2,4 Dinitrophenol und Monojodessigsäure zeigen eine ausgesprochene Stoffwechselwirkung im gleichen Bereich, in dem sie auch die Resorption hemmen. Lundsgaard fand, daß Monojodessigsäure die Spaltung der Glucose in Milchsäure im arbeitenden Skelettmuskel aufheben kann (19). Auch bei lebender Hefe und Zymase-Präparaten war Monojodessigsäure in der Lage, die alkoholische Gärung völlig aufzuheben (19). Ponz und Balasch erzielten das gleiche Ergebnis mit 2,4 Dinitrophenol für den O₂-Verbrauch der Dünndarm-Mukosa der Ratte (16). 2,4 Dinitrophenol entkoppelt die Atmung von der oxydativen Phosphorylierung. Darlington und Quastel wiesen eine Hemmung des aktiven Transportes der Glucose in vitro mit 10^{-4} mol. 2,4 Dinitrophenol nach (20). Ponz und Balasch zeigten, daß diese Konzentration auch die endogene Atmung der Mucosa hemmt und daß erst bei 10^{-5} molarer Konzentration der typische Dinitrophenol-Effekt des gesteigerten O₂-Verbrauchs auftritt (16). Nach Nadal hemmt diese Konzentration in vitro den aktiven Transport der Glucose und Galaktose vollständig, obwohl der Stoffwechselumsatz der Glucose und der O₂-Verbrauch in der Mucosa gesteigert ist (21). Nach Rummel et al. bewirken 10^{-4} mol. 2,4 Dinitrophenol eine sehr starke Steigerung der Glucoseresorption (22). Am lebenden Tier dagegen hatte Brückner mit der Verzar'schen Methode für Glucose (23) und Mueller et al. am Kaninchen mit einer intraduodenalen Dauerinfusion ebenfalls keine Resorptionshemmung für Galaktose finden können (24).

Wir fanden bei 0,1- und 0,5%iger Glucoselösung bei Zusatz von 0,01 % 2,4 Dinitrophenol (5×10^{-4} mol.) keine Resorptionshemmung. Bei 1%iger Glucoselösung besteht eine schwache und bei 5 % eine statistisch nicht signifikante Hemmung der Glucoseresorption (Tabelle II). Das ist überraschend; denn die Resorptionshemmung tritt damit erst bei einer Glucosekonzentration ein, bei der eine Stoffwechselwirkung im Verhältnis zur Resorption keine große Rolle mehr spielt (5). Bei 0,1 % Glucose wäre die Stoffwechselwirkung am leichtesten nachweisbar, doch sind hier gleiche Werte mit den Kontrollen ermittelt worden. Die Wasserresorption war bei den verschiedenen Glucosekonzentrationen völlig unbeeinflusst. Eine

höhere Konzentration des 2,4 Dinitrophenol führte zum Tod der Versuchstiere.

Für Monojodessigsäure ließ sich dagegen eine von der Konzentration abhängige Hemmung der Glucoseresorption nachweisen (Tabellen III, IV, V und Abbildung 2). Die Hemmung ist bei 1 % Glucose und 0,1 % Monojodessigsäure am stärksten, bei 10 % Glucose praktisch aufgehoben, während sie bei 5 % Glucose statistisch noch signifikant ist. Bei Verwendung von höheren Monojodessigsäure-Konzentrationen (0,5 %) starben die Tiere. Die Verwendung von 0,001%iger Monojodessigsäure zeigt keinerlei Wirkung mehr. Dagegen wiesen wir für 0,01%ige Monojodessigsäure auf die Resorption 0,1%iger Glucoselösung etwa die gleiche Wirkung wie bei 0,1%iger Monojodessigsäure nach. Bei 1%iger Glucoselösung war die Wirkung wesentlich schwächer. Bei 2,5%iger Glucoselösung ließ sich die Wirkung 0,01%iger Monojodessigsäure statistisch nicht mehr nachweisen, während bei 5%iger Glucoselösung eine leichte, statistisch nicht signifikante Steigerung der Glucoseresorption zu beobachten war.

Da Monojodessigsäure in 0,1%iger Konzentration saure Reaktion zeigt, haben wir in einer weiteren Versuchsreihe geprüft, ob möglicherweise diese saure Reaktion für die Wirkung mitverantwortlich sein könnte (Tabellen VI und VII). Es zeigte sich, daß bei NaHCO_3 -Zusatz im pH-Bereich zwischen 4,5 und 9 keine Veränderung der Glucoseresorption eintritt. Auch bei NaCl -Zusatz war es gleichgültig, ob der pH-Wert 3,5 oder 7 betrug. Bei 2,5%iger Glucoselösung kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen. Auch die Hemmwirkung der Monojodessigsäure war bei Zusatz sowohl von NaHCO_3 und NaCl dieselbe, wenn man sie mit den entsprechenden Kontrollen vergleicht.

Die hemmende Wirkung der Monojodessigsäure auf die Dünndarmresorption ist nach unseren Ergebnissen bei Glucose-Konzentrationen von 1 % am stärksten ausgeprägt. Bei höheren und niedrigeren Konzentrationen nimmt sie ab. Der Mechanismus der Monojodessigsäurewirkung unterscheidet sich von dem anderer resorptionshemmender Substanzen. Lediglich Cetrimide zeigt einen ähnlichen Wirkungsmechanismus. Förster konnte feststellen, daß die Cetrimidwirkung ebenfalls bei niedrigen Glucosekonzentrationen am ausgeprägtesten ist, bei 5%iger Glucoselösung keine Hemmwirkung und bei 10%iger Glucoselösung eine statistisch signifikante Steigerung zu beobachten ist

(25). Phlorizin wirkt nach früheren Ergebnissen nur bei niedrigen Glucosekonzentrationen hemmend auf die Resorption, jedoch scheint nach neueren Untersuchungen bei 5- und 10%iger Glucoselösung eine leichte Hemmung vorhanden zu sein (25). Allerdings ist die Phlorizinwirkung auf niedrige Glucosekonzentrationen wesentlich ausgeprägter. So beträgt die Hemmung bei 1%iger Glucoselösung durch 0,1 % Phlorizin etwa 80 % und bei 0,1%iger Glucoselösung ebenfalls zwischen 70 und 80 %. Durch 0,1 % Monojodessigsäure beträgt die Hemmung auf 1,0%ige Glucoselösung 50 % und auf 0,1%ige Glucoselösung 62 %.

Nach unseren Ergebnissen darf man annehmen, daß der resorptionshemmende Effekt der Monojodessigsäure auf Glucoselösungen niedriger Konzentration weitgehend einer Hemmung des Eigenstoffwechsels der Darmschleimhaut gleichzusetzen ist. Förster und Mehnert (5) haben zeigen können, daß man nur bei der Resorption von Glucoselösungen niedriger Konzentration eine Substratsättigungskurve - als Ausdruck der aktiven Resorption - erhält, während bei höheren Konzentrationen offenbar Diffusionsvorgänge die entscheidende Rolle spielen. Die Tatsache, daß Monojodessigsäure, die den Glucosestoffwechsel zu blockieren vermag, bei höheren Glucosekonzentrationen keinen resorptionshemmenden Effekt mehr entfaltet, unterstreicht die Richtigkeit der Theorie von Förster und Mehnert, wonach bei solchen Konzentrationen die "passive" Resorption (= Diffusion) der Glucose ganz im Vordergrund steht.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung verschiedener H^+ -Ionenkonzentrationen mit und ohne Zusatz von Puffern sowie die Wirkung der beiden Resorptionshemmer 2,4 Dinitrophenol und Monojodessigsäure auf die Glucoseresorption im Dünndarm wurden mit Hilfe einer Perfusionsmethode bei 512 lebenden Ratten untersucht.

Es zeigte sich, daß pH-Verschiebungen in den sauren und basischen Bereich, selbst bei Zusatz von Puffern im Perfusionsmedium, durch basische oder saure Dünndarmsekrete neutralisiert werden können. Nur bei extremen pH-Werten in der Perfusionslösung findet keine Neutralisierung mehr statt. Die Resorption 1%iger Glucoselösung wird in einem weiten pH-Bereich von pH 3 bis pH 9,5 kaum beeinflusst. Erst bei stärkeren Verschiebungen des pH nach beiden Seiten lassen sich eine Resorptionshemmung und erhebliche makroskopisch und mikroskopisch faßbare Veränderungen der Darmschleimhaut nachweisen.

2,4 Dinitrophenol in einer Konzentration von 0,01 % im Perfusionsmedium hat keinen sicheren Einfluß auf die Glucoseresorption. Eine geringfügige Hemmung der Resorption deutet sich nur bei höherer Glucosekonzentration an.

Monojodessigsäure bewirkt bei niedrigen Glucosekonzentrationen eine sichere Hemmung der Resorption. Bei einer Glucosekonzentration von 10 % in der Untersuchungslösung läßt sich keine hemmende Wirkung mehr feststellen. Bei 5%iger Glucoselösung, die dem Blut isoton ist, beträgt die Resorptionshemmung etwa 20 %. Bei Verwendung 1%iger Glucoselösung beläuft sie sich auf 50 %. Die Verringerung der Monojodessigsäurekonzentration im Perfusionsmedium hebt die hemmende Wirkung auch bei 2,5 - und 5%iger Glucoselösung auf. Lediglich bei niedrigerer Glucosekonzentration ist noch eine Hemmwirkung nachweisbar. Eine Monojodessigsäurekonzentration von 0,001 % beeinflusst die Glucoseresorption nicht.

Diese Ergebnisse bestätigen auf andere Weise die Richtigkeit der Theorie von Förster und Mehnert, wonach die Glucoseresorption nur bei niedrigen Konzentrationen "aktiv", in höheren Bereichen jedoch vorwiegend "passiv" per diffusionem erfolgt.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Wilson, T. H. Intestinal Absorption, Saunders Company, Philadelphia, London 1962
2. Nissim, J. A. Mechanism of intestinal absorption, Nature, 204, 148 (1964)
3. Nakazawa, F. The influence of phlorizin on intestinal absorption. Exper. Med., 3, 288 (1922)
4. Pröls, H. G. Inauguraldissertation, München 1965
5. Förster, H. u. Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Resorption von Zuckern am lebenden Tier
Mehnert, H. 1. Mitteilung: Zur Frage einer Substratsättigungskurve für die Resorption von Glucose und Galaktose. Klin. Wschr. 43, 834 (1965)
6. Donnhofer, S. Über die elektive Resorption der Zucker. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Exp.Path.Pharmak. 177, 689 (1935)
7. Manome, S. and Effects of insulin, phlorizin and some metabolic inhibitors Kuniaki, K. on the glucose absorption form the intestine. Arch.int.Pharmacodyn. 130, 187 (1961)
8. Mehnert, H. u. Die Prüfung der Resorption von Glucose, Fructose und Sorbit Förster, H. mit einer neuen Methodik. Klin. Wschr. 39, 596 (1960)
9. Förster, H. u. Resorptions- und Sekretionsprüfungen bei Perfusion des Rat- Mehnert, H. tendarmes mit Hypo- und Hypertonischen Glucoselösungen. Klin. Wschr. 41, 1167 (1963)
10. Hugget, A. and Enzymic determination of blood-glucose. Bioch. J. 66, 12 (1957) Nixon, D. A.
11. Schubert, R. u. Normalausscheidung von Periston N bei Anwendung eines neuen Wagner, H. Kollidonnachweises. Z.ges.exp.Med. 131, 90 (1959)
12. Gellhorn, E. and The effect of pH on the absorption of sugars. Moldavsky, L. Amer.J.Physiol. 109, 638 (1934)
13. Ponz, F. and Effect of phosphates and the pH on sugar absorption. Larralde, J. Nature, 168, 192 (1951)
14. Groen, J. The absorption of hexoses from the upper part of the small intestine in man. J.Clin.Invest., 16, 245 (1937)
15. Goldenberg, J. and The effect of pH on the absorptionsrate of glucose in the Cummins, A. J. small intestine of humans. Gastroentology, 45, 189 (1963)

16. Ponz, F. and Balasch, J. The effect of various metabolic and sugar transport inhibitors on the oxygen uptake of the intestinal mucosa. *R.es.p.Fisiol.*, 20, 69 (1964)
17. Crane, R. K. Intestinal absorption of sugars. *Physiol.Rev.* 40, 789 (1960)
18. Csaky, T. Z. Über die Rolle der Struktur des Glucosemoleküls bei der Resorption aus dem Dünndarm. *Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem.* 277, 47 (1943)
19. Lundsgaard, E. Hemmung von Esterifizierungsvorgängen als Ursache der Phlorizinwirkung. *Biochem.Zeitschr.* 264, 221 (1933)
20. Darlington, W.A. Absorption of sugars from isolated surviving intestine. *Arch.Biochem.& Biophys.* 43, 194 (1953)
21. Nadal, J. zitiert nach Ponz, F.: The active transport of sugars through the intestine and its relations with the sodium-ion. *Arquivos Portugueses de Bioquímica* 7, 93
22. Rummel, W. Reaktivierung der Glucoseresorption. *Arch.exp.Pharmak.* 234, 415 (1958)
- Jakobi, H.
 Pfleger, K.
23. Brückner, J. Beeinflussung der selektiven Zuckerresorption durch Phlorizin, 2,4-Dinitrophenol und Atebrin. *Helvet.Physiol.et Pharmacol.Acta* 9, 259 (1951)
24. Mueller, F. Über die Resorption von Monosacchariden. *Z.ges.exp.Med.* 138, 531 (1965)
- Beireiß, K.
 Strack, E.
25. Förster, H. Persönliche Mitteilung

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Mehnert danke ich für die Überlassung des Themas. Ihm sowie Herrn Dr. H. Förster danke ich für ihre Unterstützung und ihr großes Interesse am Fortgang der Arbeiten.

Herrn Prof. Dr. J. Wallraff (Institut für Histologie und experimentelle Biologie der Universität München) bin ich für seine Hilfe bei der Durchsicht der histologischen Präparate zu Dank verpflichtet.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. W. Seitz, daß ich in seiner Klinik arbeiten durfte.

Lebenslauf

Am 24. 12. 1940 wurde ich, Walter Erdlenbruch, als Sohn des Facharztes für Lungenkrankheiten Dr. Willi Erdlenbruch und seiner Frau Gertrud, geb. Fettes, in Ludwigshafen am Rhein geboren. Ich besuchte dort die Volksschule und das Altsprachliche Gymnasium. Nach bestandener Reifeprüfung am 3. März 1960 begann ich mein Studium der Medizin an der Universität München, wo ich im April 1961 die Naturwissenschaftliche und im Juli 1962 die Ärztliche Vorprüfung ablegte. Die beiden Wintersemester 62/63 und 63/64 studierte ich an der Faculté de Médecine in Paris, die restlichen Semester wiederum in München, wo ich am 15. 2. 1966 das Medizinische Staatsexamen abschloß.

